

## Martwica żuchwy związana z dożylnym stosowaniem bisfosfonianów w domowej opiece paliatywnej – opis przypadku

### *Osteonecrosis of the jaw associated with intravenous administration of bisphosphonates in palliative home care – a case report*

Agnieszka Kluczna<sup>1</sup>, Małgorzata Jamka-Kasprzyk<sup>2</sup>, Tomasz Dzierżanowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Pracownia Stomatologii Dziecięcej, Instytut Stomatologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

### Streszczenie

Martwica kości żuchwy jest niezbyt często występującym działaniem niepożądanym bisfosfonianów, które są stosowane u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do układu kostnego. W pracy przedstawiono przypadek pacjentki z rakiem sutka i licznymi przerzutami do kości, która przez 4,5 roku otrzymywała co 28 dni wlew dożylny kwasu zoledronowego. Wskazaniem do podawania bisfosfonianów było zapobieganie powikłaniom kostnym. U chorej zdiagnozowano martwicę żuchwy związaną z podawaniem kwasu zoledronowego i poddano ją leczeniu chirurgicznemu. W pracy zwrócono uwagę na konieczność sanacji jamy ustnej przed zastosowaniem onkologicznych dawek bisfosfonianów, powtarzanej kontroli dentystrycznej oraz samokontroli stanu uzębienia i jamy ustnej w trakcie ich stosowania, a także ograniczenia czynników ryzyka w celu zapobiegania wystąpieniu jądrowej martwicy żuchwy.

**Słowa kluczowe:** nowotwór, martwica żuchwy, bisfosfoniany, opieka paliatywna.

### Abstract

Osteonecrosis of the jaw is an uncommon side effect of bisphosphonates that are used in patients with bone metastases. The paper presents a case of a patient with breast cancer and numerous bone metastases, who received an intravenous infusion of zoledronic acid every 28 days for 4.5 years. The indication for the administration of bisphosphonates was the prevention of bone complications. The patient was diagnosed with osteonecrosis of the jaw associated with the administration of zoledronic acid and underwent surgical treatment. In this article, we pointed out the necessity of sanitation of the oral cavity before administration of oncological doses of bisphosphonates, repeated dentist control, and self-examination of teeth condition during the bisphosphonate treatment, as well as reduction of risk factors, in order to prevent osteonecrosis of the jaw.

**Key words:** neoplasm, osteonecrosis, jaw, bisphosphonates, palliative care.

Adres do korespondencji

dr n. med. Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczki 3, 02-007 Warszawa, e-mail: [tomasz.dzierzanowski@wum.edu.pl](mailto:tomasz.dzierzanowski@wum.edu.pl)

### OPIS PRZYPADKU

U pacjentki, lat 70, z rozpoznaniem nieoperacyjnego raka prawej piersi (*carcinoma invasivum cT4bN1bM1*) od sierpnia 2015 r. stosowano neoadiuwantową chemioterapię wg schematu 4 razy doksorubicyna/cyklofosfamid + 12 razy paklitaksel. W dniu otrzymania pierwszej dawki chemioterapii nie był dostępny wynik badania scyntygraficznego,

w którym stwierdzono liczne przerzuty w obrębie pokrywy czaszki, kręgosłupa, żeber, bliższego końca lewej kości ramiennej, wyrostka barkowego prawej łopatki i miednicy, w związku z czym dokonano optymalizacji leczenia systemowego wg schematu fluorouracyl/doksorubicyna/cyklofosfamid do wy-czerpania dawki kumulacyjnej antracyklin, z zamiarem rozważenia w II linii taksanów, i skierowano pacjentkę do poradni medycyny paliatywnej w celu

leczenia bisfosfonianami. Przy przyjęciu pacjentka w stanie ogólnym dobrym, w stopniu sprawności 1 wg ECOG, wśród głównych skarg podawała występujące sporadycznie dolegliwości bólowe kręgosłupa oraz suchość jamy ustnej. Zalecono kwas zoledronowy 4 mg co 28 dni dożylnie oraz kontynuację chemioterapii. Ze względu na powikłania w postaci niedokrwistości, neutropenii oraz migotania przedsionków w grudniu 2015 r. zakończono chemioterapię i zlecono hormonoterapię tamoksyfenem. W lipcu 2015 r. chorą poddano radioterapii – jednorazowo dawka 8 Gy na obszar kręgosłupa szyjnego i piersiowego oraz dawka 8 Gy na okolicę kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego. W grudniu 2015 r. w badaniu tomograficznym stwierdzono zmianę ogniskową u podstawy płuca prawego oraz podejrzany radiologicznie węzeł chłonny w dole pachowym prawym. U pacjentki odnotowano także ubytek masy ciała o 12 kg (> 10%) w ciągu 6 miesięcy. Do leczenia włączono żywienie medyczne doustnymi suplementami diety, uzyskując w kolejnych miesiącach zwiększenie masy ciała.

W badaniach obrazowych nie stwierdzono progresji nowotworu. W styczniu 2018 r. pacjentka z powodu pogorszenia sprawności funkcjonalnej (ECOG 3) została przekazana pod opiekę zespołu domowej opieki paliatywnej, gdzie kontynuowano leczenie kwasem zoledronowym. W związku z nasileniem bólu okolicy lędźwiowej kręgosłupa włączono doraźnie preparat tramadolu z paracetamolem o przedłużonym działaniu. W trakcie udzielania świadczeń przez zespół domowej opieki paliatywnej rozpoznano u pacjentki hipotonię ortostatyczną i włączono midodrynę 2,5 mg 1 tabletka/dobę. Chora otrzymywała ponadto suplementację wapnia, żelaza oraz kwasu foliowego.

W lutym 2019 r. u pacjentki stwierdzono zmniejszenie masy ciała o 5 kg w ciągu 2 miesięcy spowodowane, zdaniem podopiecznej, bolesną nadżerką jamy ustnej, która uniemożliwiała przyjmowanie odpowiedniej ilości pokarmów. Zastosowano miejscowo tetraboran sodu, uzyskując ustąpienie stanu zapalnego, a po wyleczeniu infekcji – octan megestrolu w dawce 800 mg/dobę. Jednocześnie poinformowano pacjentkę o konieczności intensyfikacji pielęgnacji jamy ustnej poprzez mycie zębów miękką szczoteczką po każdym posiłku i płukanie jamy ustnej ogólnodostępnymi preparatami oraz kontroli stanu uzębienia w poradni stomatologicznej.

W kwietniu 2019 r. u pacjentki wystąpiły silne dolegliwości bólowe w jamie ustnej oraz zaburzenia czucia części żębodołowej żuchwy, które pacjentka łączyła ze złym stanem uzębienia. Ze względu na podejrzenie jałowej martwicy żuchwy jako działania niepożądanego wstrzymano podawanie kwasu zoledronowego. W tomografii twarzoczaszki uwidoczniono w obrębie żuchwy cechy metastatycznej

przebudowy kości. Po badaniu stomatologicznym pacjentka została skierowana do chirurga szczękowego. Wykonano pantomogram żuchwy oraz zabieg chirurgicznego usunięcia 7 zębów (7, 18, 27, 28, 37, 38, 47), usunięto martwaki kostne w okolicy zębów 47 i 37 oraz wykonano obustronne zaopatrzenie ustno-zatokowe. Zabieg przeprowadzono w warunkach antyseptycznych z maksymalną czujnością, aby był on oszczędny względem zmienionej chorobowo i polekowo kości twarzoczaszki.

W badaniu histopatologicznym usuniętych fragmentów kości trzonu żuchwy po stronie lewej wykluczono ewentualne przerzuty raka sutka do kości żuchwy i potwierdzono kliniczne rozpoznanie jałowej martwicy żuchwy. Pacjentka ponownie została objęta opieką przez zespół domowej opieki paliatywnej, jednak ze względu na martwicę części żębodołowej żuchwy spowodowanej stosowaniem bisfosfonianów zaprzestano podawania kwasu zoledronowego. W kolejnych miesiącach przebieg kliniczny choroby nowotworowej był stabilny, chora stosowała hormonoterapię (letrozol), w badaniach obrazowych nie stwierdzono nowych ognisk przerzutowych.

## KOMENTARZ

Bisfosfoniany skutecznie zwiększają masę kostną i grubość beleczek kostnych oraz zmniejszają ryzyko złamań, poprawiając jakość życia pacjenta [1]. Są stosowane w leczeniu bólu – raczej wydłużają czas do kolejnego epizodu bólu niż wywołują sam efekt przeciwbólowy [2].

W terapii przerzutów do kości oprócz kwasu zoledronowego wykorzystywane są również pamidronian disodowy oraz denosumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG<sub>2</sub>.

Martwica kości w układzie stomatognatycznym u pacjentów leczonych denosumabem lub kwasem zoledronowym występuje rzadko (0,6%). Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic między liczbą przypadków zachorowań podczas stosowania wymienionych leków [3].

Zdiagnozowana u pacjentki zespołu domowej opieki paliatywnej martwica kości związana ze stosowaniem bisfosfonianów (*bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw* – BRONJ) może być ich działaniem niepożądanym, rozpoznawanym na podstawie triady objawów, która obejmuje:

- obecne lub wcześniejsze leczenie preparatami przeciwresorpcyjnymi (bisfosfoniany) lub antyangiogennymi,
- obnażenie kości w rejonie szczękowo-twarzowym trwające dłużej niż 8 tygodni,
- brak historii radioterapii szczęki lub przerzutów do kości w tym obszarze [4].

W patogenezie BRONJ pod uwagę bierze się model wieloczynnikowy, w którym wymienia się:

- wrażliwość układu stomatognatycznego inną niż wrażliwość pozostałych miejsc szkieletu,
- zaburzenia w obrocie kostnym (nadmierna przebudowa lub supresja resorpcji),
- czynnik infekcyjny (stany zapalne),
- toksyczny wpływ bisfosfonianów na tkanki miękkie jamy ustnej,
- czynniki genetyczne,
- hamowanie angiogenezy,
- narażenie na permanentne mikrourazy,
- niedobór witaminy D [3, 5].

Patogeneza BRONJ wciąż pozostaje nieznana. Istnieją dwie hipotezy mogące ją wyjaśnić: mechanizm działania leku i czynniki ryzyka, które mogą prowadzić do martwicy kości [5].

Jako prawdopodobny bierze się pod uwagę toksyczny wpływ dużego stężenia wolnego bisfosfonianu. Tłumienie przez bisfosfoniany obrotu kostnego zapobiega przebudowie mikropęknięć kości i mikrouszkodzeń, prowadząc do stanu zapalnego, który przyczynia się do obniżenia miejscowego pH i sprzyja uwalnianiu bisfosfonianów z matrycy kostnej. Powoduje to miejscowe zwiększenie stężenia leku. Możliwe działanie antyangiogenne bisfosfonianu ma wpływ na komórki śródbłonna biorące udział w przebudowie kości [6]. Zagadkę stanowi lokalizacja w obszarze szczęki.

Ze względu na nasilenie objawów rozpoznaje się trzy stopnie zaawansowania choroby:

- bezobjawowy ubytek błony śluzowej jamy ustnej z odsłonięciem kości bez cech infekcji,
- ubytek błony śluzowej jamy ustnej z odsłonięciem kości z miejscową bolesnością oraz klinicznymi cechami stanu zapalnego,
- ubytek błony śluzowej jamy ustnej z odsłonięciem kości z miejscową bolesnością, klinicznymi cechami infekcji oraz jednym lub więcej z poniższych objawów: patologiczne złamanie, przetoka, osteoliza sięgająca np. dolnego brzegu żuchwy.

W przypadku pierwszego stopnia stosuje się leczenie zachowawcze (płukanie jamy ustnej z zastosowaniem np. roztworu chlorheksydyny 0,12%), w stopniu drugim oprócz leczenia zachowawczego wprowadza się antybiotykoterapię. Trzeci stopień wymaga postępowania przyczynowego, które obejmuje leczenie chirurgiczne (resekcję martwiczko zmienionych tkanek) oraz włączenie antybiotyku.

W piśmiennictwie opisano wiele czynników ryzyka rozwoju BRONJ. Im więcej z nich występuje u pacjenta, tym większe jest ryzyko pojawienia się martwicy szczęki [7]. Do najczęściej występujących należą:

- nowotwór (głównie szpiczak mnogi oraz rak piersi),
- osteoporoza,
- choroba Pageta,

- terapia przeciwnowotworowa (bisfosfoniany, chemioterapia),
- zmiany w obrębie jamy ustnej o różnym charakterze: zabiegi chirurgiczne (głównie ekstrakcje zębów – 38–80% pacjentów), choroby zębów (próchnica – 29%), zapalenie przyzębia (84%),
- niedostateczna higiena jamy ustnej, źle dopasowane protezy, urazy jamy ustnej,
- obecność bezzębnego obszaru żuchwy lub szczęki,
- dożylna droga podawania bisfosfonianów (biодostępność jest zdecydowanie większa i 50% ulega wbudowaniu do kości w porównaniu z 1% po podaniu doustnym),
- kortykosteroidoterapia (głównie deksametazon),
- spożycie alkoholu,
- palenie tytoniu,
- choroby współistniejące: niedokrwistość, cukrzyca, otyłość, niewydolność nerek, reumatoidalne zapalenie stawów,
- immunosupresja,
- płeć żeńska (8-krotnie większe ryzyko niż u mężczyzn),
- starszy wiek (na każdą dekadę życia ryzyko BRONJ wzrasta o 9%) [1, 3, 6].

Ryzyko wystąpienia tego powikłania rośnie wraz z czasem trwania terapii.

Na podstawie opisu przypadku można zidentyfikować kilka czynników ryzyka, które miały wpływ na rozwinięcie się u pacjentki pełnoobjawowego BRONJ potwierdzonego badaniem histopatologicznym.

Aby zapobiec powstaniu polekowej martwicy kości szczęki, przed zastosowaniem onkologicznych dawek leków antyresorpcyjnych należy skierować pacjenta do stomatologa w celu sanacji jamy ustnej i wstrzymać podawanie bisfosfonianów do momentu całkowitego wyleczenia z uwzględnieniem okresu poekstrakcyjnego. Trzeba również poinformować pacjenta o konieczności cyklicznych kontroli stomatologicznych oraz samokontroli stanu uzębienia i jamy ustnej. Należy także zwrócić uwagę na eliminację czynników ryzyka w postaci abstynencji alkoholowej oraz ograniczenia palenia papierosów [4].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi (MASCC/ISOO/ASCO 2019, AAOMS 2014) przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami ważne jest skierowanie pacjenta na stomatologiczne prewencyjne badanie jamy ustnej oraz w razie potrzeby podjęcie niezbędnego leczenia dentystycznego, w tym zapobiegawczej ekstrakcji oraz innych niezbędnych procedur chirurgii jamy ustnej, aby zapobiec wystąpieniu martwicy żuchwy [4, 7].

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

---

1. Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 2350-2355.
2. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Llorens-Torromé S, Brunelli C, Pigni A, Caraceni A. Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project. *Palliat Med* 2017; 31: 5-25.
3. Drozdowska B. Osteonecrosis of the jaw. *Endokrynol Pol J Endocrinol* 2011; 62: 88-92.
4. Shapiro CL, Yarom N, Peterson DE, Bohlke K, Saunders DP. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2019; 15: 603-606.
5. Bermúdez-Bejarano EB, Serrera-Figallo MÁ, Gutiérrez-Corales A, Romero-Ruiz MM, Castillo-de-Oyagüe R, Gutiérrez-Pérez JL, Machuca-Portillo G, Torres-Lagares D. Analysis of different therapeutic protocols for osteonecrosis of the jaw associated with oral and intravenous bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017; 22: e43-e57.
6. Migliorati CA, Epstein JB, Abt E, Berenson JR. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 34-42.
7. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1938-1956.